

Hormonothérapie du cancer du sein : l'homme est-il une femme comme les autres ?

Hormonal therapy of breast cancer: are men just like women ?

Mots clés : Cancer du sein chez l'homme, Hormonothérapie.

Keywords : Male breast cancer, Hormonotherapy.

D. Spaëth ⁽¹⁾

Le cancer du sein est une maladie féminine à 99 %. Ce qui laisse tout de même près de 1 % des cas au genre masculin, avec des disparités géographiques.

Ce sont donc chaque année plusieurs milliers d'hommes qui présentent de nouveaux cas de cancer du sein. Mais cette cohorte reste une *terra incognita*, aucun travail prospectif sur l'épidémiologie, la prise en charge, la thérapeutique n'est disponible, et seules sont publiées des séries rétrospectives de cas colligés. Par défaut de données, le schéma de traitement est le plus souvent équivalent à celui des cancers du sein chez la femme.

Le but de ce travail est de présenter l'hormonothérapie des cancers du sein chez l'homme, en essayant d'en dégager les particularités.

Cancer du sein chez l'homme : particularités épidémiologiques et anatomopathologiques

Épidémiologie [1-7]

Contrairement à ce qu'il en est pour les femmes pour lesquelles l'augmentation est nette, le taux d'incidence du cancer du sein de l'homme semble stable dans le temps [1].

La répartition dans le monde est marquée par un taux plus élevé dans les pays développés, singulièrement anglo-saxons (par opposition au Japon), sur un mode de répartition similaire

1. Département d'oncologie médicale, centre Alexis-Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy.

à celui observé pour les femmes, mais on note aussi des particularismes propres à l'homme, avec des variations du *sex ratio* inattendues : 0,7 % chez l'homme blanc américain, mais risque relatif Noir/Blanc de 1,6 aux États-Unis [1], et des taux surprenants de 7 à 15 % dans certaines zones de l'Afrique sub-saharienne et équatoriale [2], ce qui laisse la place à bien des suppositions d'ordre étiopathogénique... et sur la fiabilité des indicateurs épidémiologiques. Globalement le cancer du sein représente moins de 0,1 % des cancers de l'homme [3].

L'âge de survenue est de 5 à 10 ans plus important que chez les femmes, avec un âge médian de 67 contre 62 ans [4]. Contrairement à la femme où la courbe de distribution fréquence-âge est biphasique (deux "pics", l'un vers 52 ans, l'autre vers 71 ans), chez l'homme la distribution est plus continue, avec un pic à 71 ans (sauf peut-être chez les Américains d'origine africaine chez qui l'on observe également une distribution biphasique) [1].

Les facteurs favorisants sont :

- des antécédents de cancer du sein dans la famille, ce qui représente pour l'homme un risque relatif de 3,98 [2] (15 à 20 % des cancers du sein chez l'homme surviennent dans un contexte familial, soit plus que chez les femmes). La mutation d'un gène de prédisposition, lorsqu'on l'observe, concerne BRCA2 bien plus que BRCA 1 [1] avec jusqu'à 40 % de mutations de BRCA2 chez les hommes islandais présentant un cancer du sein [8] ;
- une ascendance juive, une grande taille, les sujets américains d'origine africaine, des irradiations thoraciques dans l'enfance [6] ;
- bien des désordres endocriniens aboutissant à un déficit en sécrétion de testostérone ou à un hyperestrogénisme relatif sont décrits comme reliés à un excès de cancers du sein chez l'homme : obésité, hypogonadisme, cryptorchidie, orchidectomie, cirrhose, traitements estrogéniques, transsexuels. Le syndrome de Klinefelter (47 XXY) en est la caricature avec un risque de cancer du sein multiplié par 50. On rencontre ce désordre dans 5 à 20 % des cas de cancer du sein [9]. La gynécomastie n'est pas un facteur de risque.

Anatomopathologie

Les particularités histologiques du cancer du sein de l'homme sont [1-7] :

- carcinome lobulaire tout à fait exceptionnel ;
- hormonosensibilité plus fréquente : RE + 81 %, RP + 74 % ; on retrouve également des récepteurs aux androgènes dans un cas sur deux ;
- plus de grade faible ;
- plus d'hyperexpression de c-erb-B2 (37 % en données poolées [2]), toutefois les hyperexpressions à ++ et +++ ou à test de FISH positif seraient plus rares [10].

Globalement le cancer du sein de l'homme offre une présentation histologique qui évoque plus celle de la femme âgée.

Hormonothérapie du cancer du sein chez l'homme

En traitement adjuvant

Seul le tamoxifène a fait l'objet de publications. Il n'existe aucun travail prospectif comparant tamoxifène et abstention ou placebo chez l'homme. Par comparaison de séries histo-

riques, on obtient avec ce traitement une amélioration apparente des résultats [11, 12] : à 5 ans, survie sans récurrence : 55 versus 28%, survie globale : 61 versus 44 %. La diminution de survenue d'un deuxième cancer du sein est inconnue.

La bonne façon d'articuler ce traitement avec la chimiothérapie (elle-même non correctement évaluée chez l'homme, et dont les indications sont posées par analogie avec les arbres décisionnels concernant les femmes) est inconnue ; il semble logique de ne prescrire l'hormonothérapie qu'après la chimiothérapie lorsque celle-ci est indiquée, le traitement concomitant pouvant se révéler antagoniste comme suggéré par certains travaux chez la femme.

La tolérance est moins bonne pour les hommes, avec de nombreux troubles décrits : alopecie, rashes, diminution de libido, impuissance, bouffées de chaleur, dysthymies, insomnie, troubles thromboemboliques. Le taux d'abandons à un an de traitement est d'ailleurs de 21 % contre 4 % chez la femme [13].

Plus récemment, l'attention a été attirée par une possible élévation du risque de cancer de la prostate chez l'homme traité par tamoxifène, notamment en cas de c-erb-B2 positif (on connaît par ailleurs chez la femme les doutes sur un risque de stimulation tumorale par le tamoxifène en cas d'hyperexpression de c-erb-B2, bien que ce fait ne soit pas définitivement établi [7]).

Au stade métastatique

Depuis les premiers cas rapportés d'efficacité de la castration en 1942 [2], bien des méthodes d'hormonothérapie efficaces ont été rapportées chez l'homme. Plus une réponse à une hormonothérapie a été franche et prolongée, plus un changement d'hormonothérapie peut être à nouveau efficace [7].

Hormonothérapies suppressives [14] :

- castration : 55 à 80 % de réponses d'une durée de 4 à 6 mois ;
- hypophysectomie : 56 % de réponses d'une durée de 6 à 20 mois ;
- surrénalectomie : 80 % de réponses d'une durée de 15 mois ;
- antiandrogènes (acétate de cyprotérone, buséréline, flutamide) : 57 % de réponses [15, 16].

Tamoxifène [2, 5-7, 14]

Les taux de réponses des différentes séries rapportées varient de 25 à 80 % (ils semblent plus élevés lorsqu'une castration est associée) ; la moyenne s'établit à 49 %.

Antiaromatases

• *Bases physiologiques* : comme chez la femme ménopausée, les estrogènes sont synthétisés majoritairement par conversion périphérique des androgènes sous l'influence de l'aromatase, mais contrairement à la femme ménopausée il persiste une sécrétion non négligeable (20 % du total) hors contrôle de l'aromatase au niveau testiculaire [17] ; comme chez la femme, l'activité aromatase est élevée dans les cellules tumorales et les cellules du stroma péri-tumoral [18]. Dans un modèle animal (le singe pigtail mâle), la réduction des estrogènes circulants sous antiaromatase est de 50 à 60 % [19], soit inférieure à ce qui est observée chez la femme

ménopausée. Chez l'homme adulte sain, une réduction dose-dépendante d'estradiol est obtenue avec une diminution supérieure à 80 % pour des doses d'anastrozole de plus de 7,5 mg [20]. Cela fait poser la question de l'intérêt d'associer aux antiaromatases une castration chirurgicale ou chimique.

- *Aminogluthétimide* : 21 cas d'hommes traités ont été rapportés avec quatre réponses, soit 19 %. Dans une série de 5 patients, le seul qui ait répondu est celui qui avait été auparavant orchidectomisé [21] ; chez les 4 autres patients, le taux d'estrogènes sous AA restait supérieur à celui observé après castration. Parmi ces 4 patients non répondeurs à l'AA, 3 allaient répondre au tamoxifène prescrit par la suite.

- *Anastrozole* : aucune réponse, mais trois stabilisations de plus de 3 mois chez 5 hommes non orchidectomisés [21] ; le seul autre cas rapporté concerne un homme multitraité qui va sous AA présenter une progression tumorale dans les 2 mois qui suivent l'institution du traitement [22].

Des cas colligés de traitement par AA chez l'homme seront rapportés à l'occasion du congrès.

Autres hormonothérapies additives [2, 5-7, 14]

- *Estrogènes* : 32 % de réponses.
- *Androgènes* : 75 % de réponses.
- *Progestatifs* : 50 % de réponses.


Conclusion

L'hormonothérapie du cancer du sein chez l'homme reste empirique, plus ou moins calquée sur celle proposée aux femmes, et les cas ou séries publiés très peu nombreux.

En adjuvant, seul le tamoxifène peut être proposé. Sa tolérance serait moins bonne que chez la femme. Une certaine prudence serait de mise en cas d'hyperexpression de c-erb-B2. Dans ce cas, y aurait-il intérêt à envisager une castration et d'y ajouter un traitement par antiaromatase ?

À la phase métastatique, si les méthodes suppressives sont les plus anciennement connues et efficaces (castration, hypophysectomie, surrénalectomie), ces dernières années indiquent des résultats qui semblent satisfaisants pour les hormonothérapies additives. Outre le tamoxifène et les progestatifs, traitements de l'arsenal thérapeutique actuel chez la femme, on peut évoquer également les antiandrogènes, les androgènes et les estrogènes. En revanche, les antiaromatases, traitement de référence en première ligne pour la femme, ne peuvent être donnés en première intention chez l'homme : une sécrétion non négligeable d'estrogènes se fait au niveau testiculaire hors influence de l'aromatase, ce qui peut expliquer le maigre taux d'efficacité dans les très rares cas rapportés. L'intérêt d'associer castration et AA mériterait une investigation spécifique.

Comme pour les femmes, une réponse de longue durée est prédictive d'une bonne efficacité d'un changement d'hormonothérapie à l'heure de l'échappement.

Globalement, le peu de données connues et publiées incite à un volontarisme pour que soient menés des travaux, prospectifs si possible, mais à tout le moins rétrospectifs, pour améliorer nos connaissances sur l'hormonothérapie des cancers du sein chez l'homme. 

Références bibliographiques

- [1] Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:77-86.
- [2] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-87.
- [3] Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics 2003. *CACancer J Clin* 2003;53:5-26.
- [4] Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53:538-49.
- [5] Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34:1341-7.
- [6] Cutuli B. Le cancer du sein chez l'homme. *La Lettre du Sénologue* 2002;17:11-5.
- [7] Volm MD. Male breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:159-64.
- [8] Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 1995;346:544-5.
- [9] Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weiman A. Prevalence of Klinefeler's syndrom in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4293-7.
- [10] Bloom K, Reddy V, Green I, Gatuso P. Male breast carcinomas do not show amplification of the her-2/neu gene (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:127.
- [11] Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65:252-4.
- [12] Vinod SK, Pendlebury SC. Carcinoma of the male breast: a review of adjuvant therapy. *Australas Radiol* 1999;43:69-72.
- [13] Anelli TF, Anelli A, Tran KN et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast patients. *Cancer* 1994;74:74-7.
- [14] Jaiyemisi IA, Buzdar AU, Sahin AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med* 1992;117:771-7.
- [16] Doberauer C, Niederle N, Schmidt C. Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the anti-androgen flutamide. *Cancer* 1988;62:474-8.
- [16] Vorobiof DA, Falkson G. Nasally administered buserelin inducing complete remission of lung metastases in male breast cancer. *Cancer* 1987;59:688-9.
- [17] Hamilton A, Volm M. Nonsteroidal and steroidal aromatase inhibitors in breast cancer. *Oncology* 2001;15:965-79.
- [18] Sasano H, Ozaki M. Aromatase expression and its localization in human breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1997;61:293-8.
- [19] Plourde P, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. Arimidex®: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995;53:175-9.
- [20] Lonning PE, Geisler J, Dowsett M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49(suppl.1):S53-S57.
- [21] Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-7.
- [22] Knoche AJ, Michaud LB, Buzdar AU. Efficacy of anastrozole in a consecutive series of advanced breast cancer patients treated with multiple prior chemotherapies and endocrine agents: MD Anderson Cancer Center experience. *The Breast Journal* 1999;5:176-81.